Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut

bei Patientinnen mit Kollum- und Vaginal-Karzinomen vor, während und nach Manipulationen am Tumor

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hans Ewers
aus Paderborn

1963

7469

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0030

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut

bei Patientinnen mit Kollum- und Vaginal-Karzinomen vor, während und nach Manipulationen am Tumor

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hans Ewers
aus Paderborn

1963

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich
1. Referent: Professor Dr. H.-J. Spechter
2. Referent: Professor Dr. H. Roemer

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. H.J. Spechter für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. O. Ruff für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.
Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. H. Roemer, daß ich die Räumlichkeiten und die technischen Einrichtungen seiner Klinik benutzen durfte.

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Historischer Überblick	5
Material und Methodik	17
Vorversuche und Schwierigkeiten . . .	18
Ergebnisse	20
Kasuistik	
A. Patientinnen mit Neoplasma colli I .	26
B. Patientinnen mit Neoplasma colli II .	28
C. Patientinnen mit Neoplasma colli III .	42
D. Patientinnen mit Neoplasma colli IV .	51
E. Patientin mit Neoplasma vaginae . .	53
Diskussion	54
Zusammenfassung	56
Literatur-Verzeichnis	57
Abbildungen der Tumorzellen . . . (Anhang)	59
Lebenslauf	

E I N L E I T U N G

Diese Arbeit soll zeigen, ob sich im zirkulierenden Blut Krebskranker Tumorzellen finden lassen und Manipulationen an Tumoren der weiblichen Genitalien einen Einfluß auf ihr vermehrtes Auftreten haben. Die Invasion bösartiger Tumore in Gefäße wurde schon in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen. Berichte und zytologische Demonstrationen über Tumorzellen im strömenden Blut sind zunächst nur selten, und zwar hauptsächlich wegen der technischen Schwierigkeiten, die sich bei der Trennung und der Identifizierung der stets nur in relativ geringer Zahl aus den mannigfaltig geformten Elementen des Blutes zu gewinnenden Geschwulstzellen ergaben. Deswegen war es lohnenswert, bei Patientinnen mit Kollum- und Vaginalkarzinomen Tumorzellen aus dem strömenden Blut nachzuweisen und zu prüfen, ob bei Radiumeinlagen bösartige Zellen in erhöhtem Maße ausgestreut werden.

HISTORISCHER ÜBERBLICK

VIRCHOW (37) vertrat zunächst die Ansicht, daß Metastasen maligner Tumore hormonell bedingt seien. Später jedoch gelangte er zu der Überzeugung, daß Tumorzellen in die Blut- und Lymphgefäße eindringen.

Im Jahre 1869 konnte ASWORTH (1) die Invasion von Tumorzellen in Gefäße feststellen, da es ihm zum ersten Mal gelang, an einem Fall von multiplen bösartigen Hauttumoren Zellen der gleichen Art und des gleichen Aussehens wie die der Geschwulst im Blut nachzuweisen.

Es blieb die Frage offen, ob sich in jedem Fall Tumorzellen vom Primärtumor lösen, um auf dem Blut- oder Lymphweg zu Metastasen zu führen.

GOLDMANN (12) beweist 1897, daß für eine Metastasierung in erster Linie der Weg über die Venen in Betracht kommt, da es in jedem Primärtumor eher zu Einbrüchen des Neoplasmas in die Venen als in die Arterien kommt.

Es war vor allem M. B. SCHMIDT (27), der 1903 die Ergebnisse der Untersuchungen von ZAHN (40) aus dem Jahre 1889 über die Metastasenentstehung der Geschwülste bestätigte. Er untersuchte die Lungen von 41 Patienten, die an Krebs litten, und stellte dabei fest, daß 15 Erkrankte nach ihrem Tode mikroskopisch Krebszellenembolien in den kleinen Lungenarterien ohne wahrnehmbare Metastasen aufwiesen. Seine Ergebnisse fast er wie folgt zusammen: "Beim Bestehen eines Karcinoms in einem Unterleiborgan kommt ungeahnt häufig und meist mehrmals sich wiederholend eine Verschleppung von Krebszellen in die kleinen Lungenarterien vor. Nur ein kleiner Teil dieser verschleppten Keime erzeugt metastatische Geschwülste oder bricht durch die Arterienwand in die perivaskulären Lymphbahnen ein. Die meisten werden durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle entweder vernichtet, oder abgekapselt und trotz erhaltener Wachstumsfähigkeit unschädlich gemacht, oder sie wachsen durch den umhüllenden bindegewebigen Thrombus vorwärts in die Kapillaren und kleinen Lungenvenen und können so Anlaß zur Bildung sekundärer Geschwülste im Bereich des großen Kreislaufes geben; dies alles kann geschehen, ohne daß die Lunge makroskopisch verändert erscheint"(28).

Aus diesen Untersuchungen konnte gefolgert werden, daß es mit einer geeigneten Methode gelingen müsse, Tumorzellen kurz nach der Ablösung im strömenden Blut nachzuweisen.

Zum ersten Mal berichtete 1906 SCHLEIP (26) über den Nachweis abnormer Zellen im strömenden Blut. Er stellte fest, daß diese Zellen denen des Tumors im Knochenmark sehr ähnlich sehen und fragte, ob diesen "atypischen Zellen" ein spezifischer diagnostischer Wert bei bösartiger Erkrankung des Knochenmarkes zukommt.

1919 fand MARCUS (15) an einem in den rechten Vorhof eingebrochenen primären Bronchialkarzinom 1% abnorme Zellen. Das Ausstrichpräparat wurde fünf Tage vor dem Tode des betreffenden Patienten von einem aus der Fingerbeere entnommenen Blutstropfen angefertigt. In Gestalt, Größe und färberischem Verhalten waren diese Zellen denen des Primärtumors sehr ähnlich. Er beschrieb die Zellen folgendermaßen: "Unter den 'abnormen Zellen', wie ich diese Formen, SCHLEIPs (26) Beispiel folgend, der Kürze halber nennen möchte, ließen sich besonders zwei Typen auseinanderhalten: Einmal Zellen mit einem, meist regelmäßig rundem Kern, dann mehrkernige Zellen. Allen Zellen gemeinsam ist die schwache Basophilie des Protoplasmas und das Fehlen jeglicher Granulationen.In fast allen Zellen sind zahlreiche kleine oder vereinzelte große Vakuolen sichtbar. Die Kerne sind nicht sehr chromatinreich, immer chromatinärmer als die polynukleären neutrophilen Leukocyten des gleichen Präparates"(16).

1921 wies QUENSEL (23) im Leichenblut nur in sechs von fünfzig Fällen Geschwulstzellen nach, die denen des Primärtumors glichen. Diese Zellen entstammten Geschwülsten, die bereits zu Metastasen geführt hatten und sich in einem fortgeschrittenen Stadium befanden. Wie er berichtet, zeigten sich die Geschwulstzellen im allgemeinen größer und dunkler gefärbt als die Blutelemente. Eine besonders starke Vergrößerung der Kernkörperchen nennt er charakteristisch für Krebszellen.

STERNBERG (36) zeigte 1929, daß die bösartigen Gewächse schon frühzeitig und an vielen Stellen in die Gewebsspalten und kleinsten Gefäße einbrechen und daß dessen ungeachtet die Metastasen oft erst spät, manchmal überhaupt nicht, entstehen. Er folgert daraus, daß in die Blutbahn gelangte Tumorzellen in großer Zahl zugrunde gehen. Mikroskopische Befunde bestätigen dieses. STERNBERG (36) fragte: Von welchen Momenten hängt es ab, daß der Körper die Tumorzellen unschädlich macht? Vernichten Toxine Tumorzellen?

Nun konnte man kaum noch bezweifeln, daß Tumorzellen im Blutstrom erscheinen, laufend abgebaut werden und nicht immer zu Metastasen führen.

JONESCU (13) stellte 1931 in Tierversuchen fest, daß die Zahl der Tumorzellen im Blut, welches durch Herzpunktion gewonnen wurde, nach Massage des Tumors erhöht war.

Die ersten systematischen Untersuchungen an Lebenden führten 1934 POOL und DUNLOP (21) aus. Sie entnahmen bei 40 Kranken mit fortgeschrittenen Karzinomen Blut aus den Armvenen und zentrifugierten es. Die in 17 Fällen im Sediment gesehenen großen runden Zellen mit hyperchromatischen Kernen fanden sich auch bei einem nicht an Krebs Erkrankten.

1938 fanden BROWN und WARREN (3) die enge Beziehung zwischen dem Differenzierungsgrad des Tumors und der venösen Invasion von Tumorzellen mit nachfolgender hämatogener Streuung. Sie unterteilten die Geschwülste in drei Reifegrade und kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Resultat, daß Tumoren 1. Grades in 25% der Fälle, Tumoren 3. Grades dagegen in allen Fällen venöse Invasion zeigen.

Neuere Verfahren, die eine schonendere Behandlung des Blutes und zugleich eine größere Ausbeute an Tumorzellen gewährleisten, ermöglichen ein eindeutigeres Erkennen der malignen Zellen. So führten FAWCETT, VALLEE und SOULE (10) 1950 die Flotationsmethode ein, die auf der Isolierung von Tumorzellen auf Grund der verschiedenen spezifischen Gewichte der einzelnen Zellfraktionen des Blutes fußt.

Während die Letztgenannten für die Flotation noch eine Albuminlösung (spez.Gewicht 1065) benutzten, ersetzte SEAL (29;30) diese durch ein Silikongemisch mit dem spezifischen Gewicht von 1075. Diese Methode wird heute überwiegend angewandt. SEAL (30) untersuchte das Blut von 86 Patienten mit verschiedenartigen Geschwülsten (47 Karzinome des Magen-Darm-Traktes, 18 Mamma-Karzinome, 5 Ovarial-Karzinome, 6 Lungen-Karzinome und 10 Melanome) und kam in 39 Fällen zu einem positiven, in 16 Fällen zu einem

verdächtigen Befunde.

ENGELL (8) überprüfte 1954 die Ergebnisse der vorgenannten Arbeiten und berichtete, daß alle vorausgegangenen Veröffentlichungen in einem Punkt übereinstimmen: Tumorzellen kommen im peripheren Blut nur im vorgeschrittenen oder Endstadium in augenfälligen Mengen vor. ENGELL (8) selbst stellte bei Untersuchungen von Kolon-Rektum-Karzinomen ein Anwachsen der Zahl der Krebszellen bei undifferenzierten Tumoren fest, sah jedoch eine unmittelbare Beziehung zur Ausdehnung des Tumors nicht als unbedingt notwendig an. Er untersuchte zum ersten Mal das Blut der abführenden Venen des Tumorgebietes auf verdächtige Zellen, und teilte die Geschwülste histologisch in vier Differenzierungsgrade. Bei den Blutproben, die er während der Operation entnommen hatte, gelangte er zu nachstehendem Ergebnis:

Grad	Anzahl der Fälle (Rektum-Kolon-Ca)	Anzahl der Tumorzellen	%
I	1	0	0
II	49	17	35
III	51	40	78
IV	6	6	100
	107	63	59

Die 1959 von ENGELL (9) veröffentlichte Arbeit über Blutuntersuchungen auf Tumorzellen vornehmlich bei Intestinal-Karzinomen wies folgende Resultate auf:

	Anzahl der Fälle	vor		nach		peripher		Gesamtfälle mit Zellen
		Anzahl	+	Anzahl	+	Anzahl	+	
Rektum	76	62	23	52	25	47	2	41
Kolon	31	9	6	31	20	23	3	22
Magen	8	2	1	8	5	4	3	7
Lunge	4	3	2	4	3	4	2	3
Brust	6	0	-	6	3	0	-	3
	125	76	32 (42%)	101	56 (56%)	78	10 (13%)	76

ENGELL (8;9) setzt das Auffinden von Tumorzellen in Beziehung zur histologischen Differenzierung des Tumors nach BRODERS (2). Eine erhöhte Aussaat von bösartigen Zellen läßt sich bei weniger differenzierten Tumoren erkennen.

	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit Tumorzellen
BRODERS I	1	0
" II	50	17 (34%)
" III	63	48 (76%)
" IV	11	11 (100%)
	125	76 (61%)

Die eingeklammerten Zahlen geben in Prozenten die Gesamtfälle an, die Tumorzellen enthalten.

ENGELL (8;9) beweist mit der Zusammenstellung vorstehender Tabellen, daß die hämatogene Aussaat von Tumorzellen hauptsächlich vom Grad der Differenzierung abhängt. Ein bedeutendes Ansteigen der Anzahl der Krebszellen vor und während bzw. nach der Manipulation am Tumor vermochte er nicht nachzuweisen.Das Hauptgewicht legt ENGELL (8;9) bei der Identifizierung der Zellen,die gewöhnlich isoliert liegen, auf das Verhältnis von Nukleolus zu Nukleus oder auf die Gegenwart von Nukleolen unterschiedlicher Form und Größe. Andere morphologische Merkmale sollen auf sekundären diagnostischen Zeichen, wie sie in der Zytologie gebräuchlich sind, fußen.

Ebenso wie die zytologische Diagnostik wurde auch die Erkennung der Tumorzellen durch die Einführung der Färbemethode von PAPANICOLAOU (18) wesentlich verfeinert. Wie wertvoll und anerkannt diese Färbemethode ist, erhellt allein die Tatsache, daß sie heute bei fast sämtlichen Arbeiten über den Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut angewandt wird.

Da noch eine spezifische Färbemethode fehlt, ist die Eliminierung der Tumorzellen noch immer zu grob, um ein gutes Ergebnis zu erzielen. So schätzt ENGELL (8;9), 15 bis 20% der

Tumorzellen bei seiner Methode übersehen zu haben.

In den letzten Jahren veröffentlichten vor allem amerikanische Forschergruppen ihre Ergebnisse, die vorwiegend auf Untersuchungen über Karzinome des Magen-Darmtraktes fußen.

FISHER und TURNBULL (11) suchten 1955 zu klären, ob die Metastasenbildung auf einer Verschleppung von Tumorzellen bei der Operation beruhen kann. Nach Unterbindung der abführenden Mesenterialvenen fanden sie im Resektionsgebiet in 8 von 25 Fällen (32%) Tumorzellen, die mit den Zellen des Primärtumors große Ähnlichkeit aufwiesen. Auf Grund dieser Feststellung forderten sie die Ligatur der abführenden Gefäße vor jeglicher Berührung des Tumors.

Zu gegensätzlicher Auffassung, die nach einer weiteren Untersuchungsreihe jedoch revidiert wurde, gelangten 1957 MOORE, SANDBERG und SCHUBARG (17). Das Blut der abführenden Gefäße des Tumors wies in 2/3 der Fälle vor oder nach Anlegung der Schnitte und der notwendigen Manipulationen Tumorzellen auf. Die Anzahl der verdächtigen Zellen erhöhte sich nach dem Eingriff nicht wesentlich, so daß sie eine vorzeitige Ligatur nicht für erforderlich hielten. Ferner waren Tumorzellen im strömenden Blut fast regelmäßig bei den Karzinomen des Magens, des Pankreas, der Lungen und den Lymphosarkomen zu finden. In der letzten Versuchsreihe lagen die positiven Befunde im peripheren Blut bei Patienten mit operablen und inoperablen Tumoren bei 52%, im Blut aus regionalen Venen bei operablen Tumoren bei 55%.In einer späteren vergleichenden Untersuchungsreihe zeigten nur 8,8% der Fälle Tumorzellen. Es ist auch ein Fall von Magen-Karzinom beschrieben, bei dem vorübergehend ein völliges Verschwinden der Karzinomzellen aus dem Blut unter Chemotherapie beobachtet wurde.

WHANG (39) untersuchte 1958 bei Patienten mit Magen- und Lungen-Karzinomen das Blut der V. cubitalis, der A. femoralis und der lokalen Venen des Tumorgebietes auf maligne Zellen, die er allerdings nur in einem geringen Prozentsatz vorfand. Um eine größere Ausbeute im Blut der Peripherie zu erzielen, wandte er

die Methode nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Geschwulsterkrankungen an. Da es aber zu selten gelang, Tumorzellen im peripheren Blut zu finden, schrieb er dem Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut keinen praktisch diagnostischen Wert zu. Auf Grund seiner Untersuchungen an Operationspräparaten schloß WHANG (39), daß Druck und Zug am Tumor die Verbreitung von Tumorpartikeln verursachen können und daß durch einen Eingriff mobilisierte Zellgruppen eher Metastasen setzen als isoliert auftretende Zellen.

PRUITT, HILBERG und KAISER (22) führten 1958 ihre Untersuchungen an 100 Karzinomkranken und 200 Gesunden durch. Bei den Patienten mit Geschwülsten ergaben sich 39 positive und 12 verdächtige Befunde. Da die Tumoren an 23 verschiedenen Stellen lokalisiert waren, bieten sich kaum Vergleichsmöglichkeiten. Die Autoren fanden, daß die Anzahl von Tumorzellen bei Patienten mit unbehandelten Karzinomen etwa gleich groß war wie bei den Patienten, deren ausgebreitete Geschwülste bereits behandelt waren.

Während sich die bisher genannten Autoren fast ausschließlich um den Nachweis von Tumorzellen im Blut bei den verschiedensten Geschwülsten und nur in einzelnen Fällen bei Genital-Karzinomen bemühten, haben - soweit mir bekannt ist - nur SEAL (29;30), PECKHOLZ und BÖHM (19), DIDDLE (6), ROBERTS und MITARBEITER (24), SOOST (33), CHONE und BECKER (4) Karzinome der weiblichen Genitalorgane mit in ihre Untersuchungen einbezogen.

Unter den 74 Fällen, die PECKHOLZ und BÖHM (19) bearbeiteten, waren 4 Genital-Karzinome, bei denen sich keine verdächtigen Zellen im Blut aufzeigen ließen. Die Tumorzellen, die sie in 10 Fällen bei Geschwülsten nicht genitaler Natur nachwiesen, beschreiben sie folgendermaßen: "Stets waren es Karzinomzellverbände, die teils aus weniger als 10, teils aus über 50 Zellen bestanden. Der jeweilige Verband erschien unterschiedlich festgefügt, mitunter war er dissoziert, aber die dann oftmals abgerundeten Geschwulstzellen lagen dicht beieinander"(20).

1958 veröffentlichten ROBERTS und MITARBEITER (24) ihre Ergebnisse. Sie beobachteten während der operativen Eingriffe ein erhebliches Anwachsen der Krebszellen, die mit fortschreitender Resektion allmählich versiegten und schon wenige Minuten nach Entfernung der Geschwulst völlig aus dem Blut verschwanden. Von 100 Patienten, die die Autoren insgesamt untersuchten, entfielen 14 Fälle auf den Genitaltrakt. Nachfolgende Übersicht zeigt das Ergebnis.

heilbare Patienten		unheilbare Patienten	
Anzahl	positive Fälle	Anzahl	positive Fälle
11	3	3	2

DIDDLE (6) teilte 1959 mit, er habe nur dann bösartige Zellen bei Genital-Karzinomen gefunden, wenn die Blutproben mit einem bis oberhalb der bifurcatio venae ilicae communis geführten Katheter entnommen wurden. Die Zellen vergleicht er mit vom Tumor angefertigten "smears", die gute diagnostische Anhaltspunkte bieten würden. Wie nachstehende Tabelle zeigt, kann DIDDLE (6) beweisen, daß die Anzahl der nachgewiesenen Zellen mit der Ausdehnung der Geschwulst wächst.

Klinisches Stadium des Kollum-Karzinoms	Anzahl der Patienten	Anzahl der Pat. mit atypischen Zellen im zirkulierenden Blut
Ohne Karzinom	8	0
0	1	0
I	2	1
II	4	2
III	2	2
IV	5	3

Außerdem soll die Wachstumsart der Karzinome das Erscheinen von atypischen Zellen beeinflussen. DIDDLE (6) sagt dazu: "It may be significant that all of our blood samples containing atypical cells were from women with an endophytic cervical lesion, none with exophytic growths. The advanced growths were more often associated with these positives" (7). Gelegentlich traten Krebszellen bei Patientinnen auf, die sich - klinisch gesehen - in einem frühen Stadium befanden. Die genauere histologische Untersuchung deckte jedoch einen Tumor mit größerer Ausdehnung auf. Der Autor schließt seine Untersuchungen mit der Frage ab, ob im Blut nachgewiesene Tumorzellen bei Frauen mit infiltrierend wachsenden Karzinomen einen prognostischen Wert haben.

In jüngster Zeit veröffentlichte SOOST (33) die Untersuchungen seiner Arbeit über weibliche Genital-Karzinome, die wohl - soweit mir bekannt ist - das umfangreichste Material enthalten. Während er 314 Untersuchungen an 136 Patientinnen durchführte, ist - wie er in seiner Arbeit herausstellt - bis heute "im Weltschrifttum über nicht mehr als 61 gynäkologische Fälle, teils nur am Rande, berichtet worden" (34). Die Blutproben mit jeweils 5 - 10ml Blut entnahm er entweder der V. cubitalis, in einigen Fällen auch der A. brachialis, bei Laparotomien direkt den abführenden Venen des Tumors, oder bei vaginalen Operationen, Abrasionen, Radiumeinlagen und Narkoseuntersuchungen der V. iliaca communis bzw. der V. cava inf. mittels eines Polyvinylkatheters durch die V. femoralis vom Foramen ovale aus. Um Tumorzellen nicht bei der Aufarbeitung des Materials zu verlieren, fing SOOST (31;32;33) das gesamte durch Flotation gewonnene Sediment auf Filtern auf. Die Resultate seiner Arbeit - die Blutproben wurden sowohl regionalen wie auch peripheren Gefäßen entnommen - zeigen nachstehende Tabellen.

Ergebnisse bei 136 bösartigen Genitaltumoren

Art des Tumors	Zahl der Fälle	davon positiv
Kollum-Karzinom	63	18
Korpus-Karzinom	29	7
Ovarial-Karzinom	36	15
Vaginal-, Urethral- und Vulva-Karzinom	6	4
Uterus-Sarkom	2	1
	136	45

Der Autor beobachtete eine unterschiedlich hohe Anzahl von verdächtigen Zellen in den einzelnen Blutproben. Er schreibt: "Teils waren es nur 1-3, teils mehrere 100, die wir in 5 - 10ml Blut fanden. Nicht selten beobachteten wir Gruppen mit 2 - 3, aber auch 10 - 20 oder mehr Tumorzellen auf einem Haufen, und zwar sowohl im regionalen als auch im peripheren Blut"(35). Wie bereits DIDDLE (6) eine direkte Abhängigkeit zwischen dem Stadium der Erkrankung und der Tumorzellaussaat feststellte, zeigte auch SOOST (33) diese Beziehung an Hand von 63 Kollum-Karzinomen, die in folgender Tabelle ausgewertet sind:

Kollum-Karzinom	Zahl der Fälle	davon positiv	Zahl der Fälle mit regional.Blutproben (davon positiv)		Zahl der Fälle mit periph.Blutprob.(dav.posit.)	
Stadium I	9	2	3	(2)	9	(0)
Stadium II	13	3	5	(1)	13	(3)
Stadium III	26	6	10	(3)	25	(6)
Stadium IV	7	5	2	(1)	7	(4)
Rezidiv	8	2	-	-	8	-
	63	18	20	(7)	62	(15)

Wenn auf Grund der gewonnenen Erfahrung die Zahl der ausgeschwemmten malignen Zellen auch nur in geringem Maße nach Eingriffen ansteigt, so sind seiner Meinung nach die Manipulationen am Tumor möglichst einzuschränken und bei Operationen die abführenden Gefäße frühzeitig zu unterbinden.

Den letzten Beitrag zur Tumorzelldiagnostik aus dem strömenden Blut lieferten CHONE und BECKER (4). Von 91 Fällen ihres vielschichtigen Krankengutes erhielten sie 2,2% positive Befunde (1 malignes Melanom, 1 Lymphogranulomatose). Bei den 4 untersuchten Uterus-Karzinomen ließen sich keine verdächtigen Zellen auffinden. Auf Grund ihrer "spärlichen und völlig unzureichenden Ergebnisse" (5) sprechen die Autoren dem Verfahren eine Eignung als Routinemethode oder als Suchtest zur Früherfassung von Tumoren ab.

Die vorstehende Zusammenstellung von Arbeiten, die über den Tumorzellnachweis im Blut berichten, zeigt, zu welch unterschiedlichem Ergebnis die einzelnen Autoren bei ihren Untersuchungen gelangten.

Nachfolgend soll kurz die Untersuchungsmethode dargelegt und über die Vorversuche berichtet werden. Sodann werden die Ergebnisse angeführt, zu denen ich bei der Auswertung der Ausstrichpräparate - angefertigt aus dem Blut von Patientinnen mit Kollum- und Vaginal-Karzinomen - gelangte.

MATERIAL und METHODIK

Aus den in der Literatur angegebenen etwa 10 brauchbaren Methoden wählte ich die von SEAL (29;30) beschriebene Flotationstechnik, die nach physikalischem Prinzip die Trennung der einzelnen Blutbestandteile auf Grund ihrer verschiedenen spezifischen Gewichte bewirkt.

Auf die Beschreibung der Methode sei hier verzichtet, da sie in der Arbeit von U.WELTERMANN (38) ausführlich dargestellt ist.

Es soll an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, daß für die Gewinnung der fertigen Blutausstrichpräparate wenigstens 6 Stunden und für die Durchmusterung der 12 Präparate eines Falles - je Präparat etwa 3/4 bis 1 Stunde - etwa 10 Stunden veranschlagt werden müssen. Zur Auswertung eines Falles sind somit mindestens 2 Arbeitstage anzusetzen.

VORVERSUCHE und SCHWIERIGKEITEN

Wer mit der zytologischen Diagnostik vertraut ist, weiß, welche Schwierigkeiten sich schon bei der Beurteilung von Tumorzellen im Vaginalabstrich ergeben können. Das Auffinden und die Beurteilung von bösartigen Geschwulstzellen muß sich in den Blutausstrichpräparaten erheblich schwieriger gestalten. Während im ersten Falle neben relativ wenigen Blutzellen gut und charakteristisch gefärbte Plattenepithelien vorliegen, gilt es im zweiten Falle, einige wenige Tumorzellen aus einer großen Fülle von Blutzellen herauszufinden und differenzialdiagnostisch gegenüber diesen abzugrenzen. Man vergegenwärtige sich nur, daß in den jeweils untersuchten 8ml Blut einer Probe normalerweise etwa 36 Milliarden rote und 56 Millionen weiße Zellen vorhanden sind.

Die größte Schwierigkeit, die sich ergab, war die sichere und eindeutige Identifizierung der Tumorzellen. Bislang konnte noch keine auf Tumorzellen spezifische Färbemethode gefunden werden. Wenn auch die von PAPANICOLAOU (18) in die Zytodiagnostik eingeführte Färbemethode dort eine entschiedene Hilfe bringt, so ist sie doch für den Nachweis von Tumorzellen im Blut sehr fragwürdig, da durch sie schon alle normalen Blutzellen gegenüber der herkömmlichen Pappenheim-Färbung bei Differenzialblutbildern ein vollkommen anderes Aussehen gewinnen können.

Seitdem über den Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut geforscht wird, sind zahlreiche Methoden zur Eliminierung der Karzinomzellen ausgearbeitet. Nicht nur die Trennung der Tumorzellen von den übrigen Blutbestandteilen erwies sich als schwierig, auch die Tumorzellen mußten bei der Diagnostik abgegrenzt werden. Die Grenzen sind bei der Identifizierung der Tumorzellen scharf zu umreißen,da die atypischen Zellen leicht verwechselt werden können mit unreifen Blutbestandteilen wie Erythroblasten und Promyelozyten,aber auch mit Megakaryozyten, Monozyten und Plasmazellen, deren Anwesenheit im peripheren Blut bei Krebskranken nicht ausgeschlossen ist.

Bevor mit der eigentlichen Auswertung der Präparate begonnen werden konnte, mußten zunächst zum Studium der normalen Blutzellen und ihrer Varianten eine große Zahl von Differenzialblutbildern durchgemustert werden. Hierauf wurden von mir nach der bei WELTERMANN (38) beschriebenen Methode über 60 Präparate von 12 gesunden Personen angefertigt, um feststellen zu können, ob sich hier tumorähnliche Zellen auffinden lassen. in allen diesen Präparaten fanden sich jedoch keine Zellen, die nicht dem weißen Blutbild einzuordnen gewesen wären und die sich damit als atypisch erwiesen hätten.

Zur sicheren und eindeutigen Festlegung, ob es sich bei den in meinen Blutausstrichen gefundenen atypischen Zellen um Tumorzellen handelt, dienten Tumor-Abstriche aus der Vagina der gleichen Patientin. Es boten sich so gute Vergleichsmöglichkeiten. Eine atypische Zelle wurde dann als Tumorzelle angesehen,wenn die atypischen Zellen des Blutausstriches mit den Tumorzellen des Vaginalabstriches im Aussehen weitgehend übereinstimmten. Ebenfalls wurden die feingeweblichen Schnitte zu Vergleichszwecken herangezogen, wenngleich sie auf Grund ihrer Dicke von 10μ und der dadurch bedingten Vielschichtigkeit der Zellen nicht sehr geeignet sind.

E R G E B N I S S E

Von 28 Krebskranken - 27 mit Kollum-Karzinomen der Stadien I bis IV und eine Patientin mit Vaginal-Karzinom - wurden insgesamt 84 Blutproben entnommen und von jeder Probe 4 Ausstrichpräparate nach der vorbeschriebenen Methode angefertigt. So standen zur Auswertung der Ergebnisse 336 Präparate zur Verfügung, die Rückschlüsse auf die durchschnittlich gefundene Zahl der Tumorzellen zuließen. Für die Anfertigung der Präparate einer Probe wurden etwa 8ml Blut aufgearbeitet. Das Blut entstammte in allen Fällen der V. cubitalis. Eine andere Art der Entnahme, z.B. mit einem Katheter aus der V. iliaca, war während des Radiumlegens nicht durchführbar, da eine solche zusätzliche Belastung und Gefährdung den Patientinnen nicht zumutbar schien. Das zu untersuchende Blut wurde jeweils vor Narkosebeginn, während der Probeexcission bzw. Abrasio oder Radiumeinlage und etwa 1/2 bis 5 Stunden nach Beendigung der Manipulation entnommen.

Die Zahl der tumorverdächtigen Zellen in den einzelnen Präparaten betrug in der Regel bis zu 4, teilweise aber auch bis zu 20. Die Tumorzellen lagen stets einzeln, Gruppenbildungen konnten nicht beobachtet werden. Sie waren durchschnittlich relativ klein, jedoch jedesmal erheblich größer als die weißen Blutzellen.

Eine Vorstellung von dem Erscheinungsbild der Tumorzellen im Blutausstrichpräparat soll die Abbildung 1 (Anhang) im Vergleich zum Tumor-Abstrich aus der Vagina (Abbildung 2 im Anhang) vermitteln. Beide Abbildungen wurden von Präparaten zum Fall 24 der Kasuistik angefertigt.

Zur Vermittlung eines besseren Überblickes sollen die nachstehend im einzelnen erläuterten Fälle in Form von Tabellen zusammengefaßt werden.

Tabelle 1: Ergebnisse der untersuchten Fälle

Art des Tumors	Zahl der Fälle	positiv	zweifelhaft	sicher negativ
Kollum-Karzinom	27	10	2	15
Vaginal-Karzinom	1	1	-	-
	28	11	2	15
Ohne Karzinom (Vorversuche)	12	0	0	12
	40	11	2	27

Wie die Tabelle zeigt, fanden sich bei 28 untersuchten Fällen mit bösartigen Geschwülsten insgesamt 11 mal Tumorzellen im peripheren Blut.

Die Tabelle 2 soll nun zeigen, ob eine Manipulation an Geschwülsten eine vermehrte Aussaat von Tumorzellen bedingt und wie sich das Stadium der Erkrankung hierauf auswirkt.

Tabelle 2: Einfluß des Stadiums und der Manipulation bei 27 Kollum-Karzinomen auf die Tumorzellaussaat ins periphere Blut

Kollum-Karzinom	Zahl d Fälle				Zahl d. Proben	P r o b e n v o r			während			n a c h		
		+	(+)	-		+	(+)	-	+	(+)	-	+	(+)	-
Stad. I	2	0	0	2	6	0	0	2	0	0	2	0	0	2
Stad. II	14	4	1	9	42	2	1	11	4	1	9	2	0	12
Stad.III	9	5	0	4	27	3	0	6	5	0	4	3	0	6
Stad. IV	2	1	1	0	6	0	1	1	1	1	0	1	1	0
	27	10	2	15	81	5	2	20	10	2	15	6	1	20

+ = positiv; (+) = zweifelhaft; - = sicher negativ

Die Tabelle zeigt, daß eine deutlich vermehrte Aussaat von Tumorzellen während der Manipulation besteht. Ebenfalls ist eine gewisse Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung auffallend: Mit fortschreitendem Stadium nimmt die Zahl der positiven Fälle deutlich zu.

Tabelle 3: Häufigkeit des Anstiegs der Zahl der Tumorzellen

Stadium	während der Manipulation, bei + Fällen	bei (+) Fällen	nach der Manipulation bei + Fällen
Stad. I	o (0)	o (0)	o (0)
Stad. II	3 (4)	1 (1)	1 (2)
Stad.III	4 (5)	o (0)	1 (3)
Stad. IV	1 (1)	indifferent (1)	indifferent (1)

Die eingeklammerten Zahlen geben zum Vergleich die Fälle an, bei denen Tumorzellen gefunden wurden.

Wie die Tabelle 3 veranschaulicht, ist nur einmal im Stadium II und nur einmal im Stadium III kein Ansteigen der Tumorzellzahl in der Blutprobe, die während der Radiumeinlage entnommen wurde, bei den positiven Fällen zu verzeichnen.Der positive Fall des Stadium IV läßt keine Aussage zu. Die Fälle, die ein Ansteigen der Tumorzellzahl vermissen lassen, gehören auffallenderweise zu denen, wo bereits eine halbe Stunde nach dem Eingriff die letzte Blutprobe entnommen wurde.

Die Tabelle 4 soll zeigen, ob die Ausschwemmung von Tumorzellen ins periphere Blut von dem Reifegrad des histologisch gesicherten Karzinoms abhängig ist.

Tabelle 4: Einfluß des Reifegrades des Karzinoms auf die Aussaat von Tumorzellen ins Blut beim Kollum-Karzinom.

Reifegrad	Zahl der Fälle	+	(+)	-
sehr unreif	7	2	1	4
unreif	9	3	1	5
knapp mittelreif	2	1	0	1
mittelreif	8	4	0	4
reif	1	0	0	1
	27	10	2	15

Die vorstehende Tabelle 4 gibt keinen Aufschluß darüber, ob ein Karzinom eines bestimmten reifegrades besonders leicht dazu neigt, seine Zellen in die Blutbahn abzugeben.

In der Tabelle 5 soll die Abhängigkeit der Aussaat von Tumorzellen vom Stadium der Erkrankung und des Reifegrades der Karzinome gezeigt werden.

Tabelle 5: Einfluß des Stadiums und des Reifegrades des Kollum-Karzinomes auf die Aussaat von Tumorzellen ins Blut.

Kollum-Karzinom	Reifegrad	Zahl der Fälle	+	(+)	-
Stadium I	sehr unreif	1	0	0	1
	unreif	1	0	0	1
	mittelreif	0	0	0	0
	reif	0	0	0	0
Stadium II	sehr unreif	2	1	0	1
	unreif	4	1	1	2
	knapp mittelreif	1	0	1	0
	mittelreif	6	2	0	4
	reif	1	0	0	1
Stadium III	sehr unreif	2	0	0	2
	unreif	4	2	0	2
	knapp mittelreif	1	1	0	0
	mittelreif	2	2	0	0
	reif	0	0	0	0
Stadium IV	sehr unreif	2	1	1	0
	unreif	0	0	0	0
	mittelreif	0	0	0	0
	reif	0	0	0	0
		27	10	2	15

Die Tabelle 5 faßt die Ergebnisse der voranstehenden Tabellen zusammen und läßt deutlich erkennen, daß die Ausschwemmung der Tumorzellen um so stärker wird, je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist und je unreifer das Karzinom wächst.

Tabelle 6: Vergleich der Einzelalter der untersuchten Patientinnen mit dem Untersuchungsergebnis.

Ergebnis der Tumorzellsuche	positiv	zweifelhaft	sicher negativ
Einzelalter bei Blutentnahme v o r der Manipulation	37; 46; 47; 52; 66;	57; 66;	32; 32; 35; 36; 37; 37; 41; 42; 42; 47; 47; 48; 49; 51; 51; 53; 55; 56; 62; 65; 66;
Einzelalter bei Blutentnahme w ä h r e n d der Manipulation	37; 37; 37; 46; 47; 51; 52; 53; 55; 65; 66;	57; 66;	32; 32; 35; 36; 37; 37; 41; 42; 42; 47; 47; 48; 49; 51; 51; 53; 55; 56; 62; 65; 66;
Einzelalter bei Blutentnahme n a c h der Manipulation	37; 37; 47; 52; 55; 65; 66;	66;	32; 32; 35; 36; 37; 41; 42; 42; 46; 47; 47; 48; 49; 51; 51; 53; 56; 57; 62; 66;

Tabelle 7: Vergleich des Durchschnittsalters der untersuchten Patientinnen mit dem Untersuchungsergebnis

Ergebnis der Tumorzellsuche	positiv	zweifelhaft	sicher negativ
Zahl der Fälle	5	2	21
Durchschnittsalter bei Blutentnahme v o r der Manipulation	49,60 Jahre	61,50 Jahre	46,50 Jahre
Zahl der Fälle	11	2	15
Durchschnittsalter bei Blutentnahme w ä h r e n d der Manipulation	49,63 Jahre	61,50 Jahre	45,73 Jahre
Zahl der Fälle	7	1	20
Durchschnittsalter bei Blutentnahme n a c h der Manipulation	51,80 Jahre	66,00 Jahre	46,50 Jahre

Wie die Tabellen 6 und 7 zeigen, liegt das Alter der Patientinnen,bei denen Tumorzellen im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten, bei den Blutentnahmen v o r, w ä h r e n d und n a c h der Manipulation um einige Jahre höher, als bei denjenigen Patientinnen, in deren Blut sich keine Tumorzellen nachweisen ließen.

Im folgenden soll kurz das Krankheitsbild jeder Patientin umrissen und das Wichtigste aus dem histologischen Befund der Probeexzision angeführt werden, um nachprüfen zu können, ob das Auftreten von Tumorzellen im peripheren Blut in Beziehung steht

a) zur Ausdehnung (Stadium) des Karzinoms,
b) zu Eingriffen wie Probeexzision oder Radiumeinlage und
c) zum Reifegrad des histologisch gesicherten Karzinoms.

K A S U I S T I K

A. Patientinnen mit Neoplasma colli I

Fall 1. Sch., H., 41 Jahre, J.Nr. 61/1278

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa einer Woche leichte Blutung mit Abgang von Klumpen. Etwas dunkler blutiger Ausfluß.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt: PE: Ca

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Ganze Portiooberfläche eine karzinomatöse Veränderung. Portio vergrößert. Hintere MM (Muttermunds)-Lippe und etwa 1cm des Scheidengewölbes stark infiltriert. Blutung bei Berührung.

2) T a s t b e f u n d: Beide Adnexe und Parametrien frei.

III. Histologie: Sehr unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio und fraglich der Endozervix (verschleppt?) mit geringer Entzündung und Gefäßeinbrüche?

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 2. W., M., 49 Jahre, J.Nr. 61/1624

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 8 Monaten Blut im Stuhl. Seit 4 Monaten Kontaktblutungen. Seit gut 2 Monaten bräunlicher Ausfluß.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) gynäkologe: PE und Abrasio

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio plump. Oberfläche höckrig.

2) T a s t b e f u n d: Portio klobig aufgetrieben. Adnexe frei. Linkes Parametrium ganz frei. Rechtes Parametrium in Zervixnähe kurz, jedoch nicht infiltriert.

III. Histologie: Unreifes nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 5 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

B. Patientinnen mit Neoplasma colli II.

all 3. B., M., 46 Jahre, J.Nr. 61/1341

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa 2 Monaten Blutungsanomalien am 14. Tag zwischen regelrechten Blutungen. Dauer der Blutung 3 bis 4 Tage.

2) M a n i p u l a t i o n e n:
   a) PE auswärts
   b) Ambulanz
   c) Station
   d) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Im Halskanal karzinomatöses Gewebe sichtbar.

2) T a s t b e f u n d: Kollum etwas tonnenartig aufgetrieben. An der Portio bohnengroßer Krater. Adnexe frei. Rechtes Parametrium frei. Linkes Parametrium parazervikal in den oberen Anteilen gut 1cm straff, verkürzt und auch infiltriert.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom der Portio. Fast kein Bindegewebe vorhanden. Keine Aussage über Entzündung möglich.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

II. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 5 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

II. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	8 Zellen	13 Zellen	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	-	-	+

Fall 4. D., B., 32 Jahre, J.Nr. 61/1410

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Während der letzten Gravidität zeitweiliger bräunlicher Ausfluß. Seit der Geburt vor 5 Monaten Kontaktblutungen. Seit etwa 3 Wochen Dauerblutung.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und Zervixabrasio mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Große, plumpe Portio, deren Oberfläche nahezu ganz erodiert und zerklüftet ist und blutet.

2) T a s t b e f u n d: Fingerkuppengroßer, zentraler Krater. Adnexe frei. Rechtes Parametrium verkürzt, straff. Linkes Parametrium verkürzt, straff. Linkes Lig. sacrouterinum straff.

III. Histologie: Sehr unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit starker Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 2 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 5. D., T., 53 Jahre, J.Nr. 61/1672

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 11 Monaten unregelmäßige Blutungen mit 2-monatiger Unterbrechung. Erneute Blutung seit etwa 3 Wochen. Gewichtsverlust.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Gynäkologe: Abrasio

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Vagina endet konisch. Frisches Blut in der Vagina.

2) T a s t b e f u n d: Kollum tonnenartig aufgetrieben. Uterus wenig beweglich. Adnexe frei. Rechtes Parametrium 1cm paracervikal infiltriert. Linkes Parametrium 1 bis 2cm paracervikal infiltriert. Beckenwände frei.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit starker bindegewebiger Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein sicherer Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	7 Zellen	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	+

Fall 6. D., J., 42 Jahre, J.Nr. 61/1389

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 6 Wochen übelriechender gelber Ausfluß. Seit 6 Wochen etwas stärkere Blutungen als bei früheren Perioden. Seit etwa 6 Wochen stichartige Schmerzen während der Periode, besonders im rechten Unterbauch.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Gynäkologe: PE: angeblich Ca

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 8 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Hintere MM-Lippe klobig aufgetrieben. In ihrem Zentrum scharfrandiger etwa 0,5 mal 1,5cm großer Defekt.

2) T a s t b e f u n d: Kollum kaum aufgetrieben. Adnexe frei. Rechtes Parametrium straff, scheint nicht infiltriert, Linkes Parametrium frei.

III. Histologie: Reifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 2 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 7. E., R., 32 Jahre, J.Nr. 61/1328

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 4 Jahren starke Schmerzen besonders während der Periode, auch sonst im Unterleib. Im letzten 1/4 Jahr haben die Schmerzen zugenommen. Seit etwa 3 Wochen übelriechender brauner Ausfluß. Seit etwa 3 Wochen leichte Blutung. Gewichtsabnahme: 3kg/3 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Ambulanz

b) Station

c) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 3 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Exophyt an der vorderen MM-Lippe, greift nur wenig rechts und links auf die hintere MM-Lippe über.

2) T a s t b e f u n d: Kollum ziemlich lang. Adnexe frei. Rechtes Parametrium parazervikal etwa 1cm infiltriert. Linkes Parametrium frei.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio und leukozytäre Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein sicherer Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 3 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 8: I., L., 48 Jahre, J.Nr. 62/152

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Bis vor 3 Wochen regelmäßige Periode. Seit nun etwa 2 Wochen leichte Blutung.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Gynäkologe

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und 2 PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Weißliches dickes Sekret in der Scheide. Portio zylindrisch, plump und derb, karzinomatös verändert.

2) T a s t b e f u n d: Vorderes Scheidengewölbe flach, infiltriert. Adnexe frei. Rechtes Parametrium sehr kurz. Lig. sacrouterinum strangartig (bleistiftdick) derb. Linkes Parametrium parazervikal etwa 1 bis 2cm infiltriert.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit bindegewebiger Einkapslung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 9: J., M., 51 Jahre, J.Nr. 61/1390

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 6 Monaten am 14. Tag Zwischenblutungen, 1 bis 2 Tage schmierend. Seit 3 Monaten wäßriger rotbrauner Ausfluß. Seit 2 Monaten Kontaktblutungen. Gewichtsabnahme 2,5kg/3 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe: Abrasio

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio mit PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 7 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Bräunliches Sekret. MM klafft, fingerkuppentief, der Grund ist mit Schorf bedeckt.

2) T a s t b e f u n d: Langes Kollum. Adnexe frei. Rechtes Parametrium ein griffeldicker Strang. Linkes Parametrium etwas narbig und verkürzt, mit Infiltrationen. Linkes Lig. sacrouterinum ebenfalls griffeldicker Strang.

III. Histologie: Mittelreifes verhornendes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 2 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 10. K., A., 56 Jahre, J.Nr. 61/1674

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Vor 4 Monaten leichte Schmierblutung, die dann angeblich erst erneut vor 3 Wochen wieder auftrat.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Krankenhaus: PE und Probecurettage

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Anstelle der Portio ein kleiner, etwa 1cm tiefer, schmierig belegter blutender Krater.

2) T a s t b e f u n d: Adnexe frei. Rechtes Parametrium knotig im portalen Anteil. Linkes Parametrium bis fast an die Beckenwand infiltriert mit ebenfalls kleinknotigen Einlagerungen.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom mit beginnender bindegewebiger Einkapslung.

IV. Röntgenbefund der LUnge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: Rechtes o.B., links beginnende Hydronephrose.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 11. K., Th., 47 Jahre, J.Nr. 62/114

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Vor 2 Jahren Polyp festgestellt. Schmerzen im Unterleib. Gewichtsabnahme: etwa 5kg/2 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt (Polypabdrehung vor 14 Tagen)

b) Gynäkologe: PE

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 6 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio 5-markstückgroß gerötet, Emmetriß rechts.

2) T a s t b e f u n d: Kollum aufgetrieben. Linkes Parametrium frei. Rechtes Parametrium etwa 2cm infiltriert, derb und verkürzt.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom mit bindegewebiger Einkapslung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 12: L., E., 57 Jahre, J.Nr. 61/1796

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 8 Monaten immer wieder leichte, tropfenweise Blutungen.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe: Abrasio: Ca

b) Ambulanz

c) Station

d) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: 5-markstückgroße karzinomatöse, flachkraterartige Veränderung an der Portio, seitlich (rechts wie links) gehen diese Veränderungen auf die Vagina über.

2) T a s t b e f u n d: Adnexe frei. Rechtes Parametrium kurz und etwa 1 bis 2cm parazervikal infiltriert. Linkes Parametrium im portalen Anteil ebenso wie das Lig. sacrouterinum straff und verkürzt.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung. Gefäßeinbrüche?

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche)jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	+ +	+ + +	-
sicher negativ	-	-	+

Fall 13. Qu., E., 37 Jahre, J.Nr. 61/1724

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa 9 Monaten bräunlicher Ausfluß und ziehende Schmerzen unterschiedlicher Stärke im Rücken und Unterbauch. Seit etwa 3 Monaten Blutungen beim Wasserlassen und Leibesvergrößerung.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe: PE: Ca

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Kolposkopisch an der Portio 2-markstückgroße Erosio mit atypischer Umwandlung, leukoplakischem Grund. Korkzieherkapillaren.

2) T a s t b e f u n d: Uterus im Douglas fixiert. Adnexe frei. Parametrien parazervikal etwa 1,5cm infiltriert, rechts mehr als links. Lig. sacrouterinum etwas straff.

III. Histologie: Mittelreifes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: o.B.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	2 Zellen	1 Zelle	3 Zellen
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	-	-	-

Fall 14. Sch., Ch., 62 Jahre, J.Nr. 61/1789

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 4 Wochen blutiger, bräulicher Ausfluß 4 Tage lang.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio aufgetrieben, fingerendgliedgroße Kraterbildung rechts.

2) T a s t b e f u n d: Auffallend plumpe, weich-derbe Portio. Fingerendgliedgroße Kraterbildung. Rechtes Parametrium ebenso wie beide Adnexe frei. Linkes Parametrium auffallend verkürzt.

III. Histologie: Knapp mittelreifes nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 15. Sch., E., 66 Jahre, J.Nr. 61/1792

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit einem Jahr Ausfluß, seit kurzer Zeit blutig. Seit 6 Wochen Blutungen nach Berührung.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Ambulanz

b) Station

c) 3PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio 4 Querfinger vor Vulva. Berstungsulkus. Vorderes Scheidengewölbe kinderhandflächengroß blaurot-weißlich verändert, seitlich fingerendgliedgroßer Exophyt.

2) T a s t b e f u n d: Adnexe frei. Parametrien kurz und straff ohne knotige Infiltrationen.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom der Portio in einem Ulkus.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: Schleimhaut injiziert, glatt. Zystozelen- und Balkenbildung.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 16. W., R., 55 Jahre, J.Nr. 61/1791

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa 3 Jahren Ausfluß. Seit etwa 9 Monaten alle 6 Wochen geringe Blutungen trotz Menopause. Vor 10 Tagen erneut leichte Blutung. Beim Stuhlgang und Pressen ging Blut ab.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und 3 PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio plump aufgetrieben. Um den MM bei 9 und 3h pfennigstückgroße tumoröse Veränderungen.

2) T a s t b e f u n d: Hintere MM-Lippe klobig aufgetrieben. Kollum zylindrisch. Adnexe frei. Parametrien rechts und links parazervikal 1 bis 2cm infiltriert, derb.

III. Histologie: Sehr unreifes in Lymphspalten und Blutgefäße einbrechendes Karzinom. Plattenepithelkarzinom?

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	9 Zellen	4 Zellen
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	-

C. Patientinnen mit Neoplasma colli III.

Fall 17. B., R., 35 Jahre, J.Nr. 61/1334

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Vor 1,5 Jahren Dauerblutung nach einer Periode, dann bis vor 4 Monaten normale Perioden. Vor 3 Monaten etwa 14 Tage lang Schmierblutung. Zuletzt: 3 bis 4 Monate Zwischenblutungen wechselnder Stärke um den 13/14. Tag.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Hausarzt: PE: Ca

c) Ambulanz

d) Station

e) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 3 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Wegen starker Blutung keine Einzelheiten erkennbar.

2) T a s t b e f u n d: Im obersten Scheidendrittel Vagina links mehr als rechts knollig tumorös verändert. Portio ist in diesen Tumor mit einbezogen. Rechtes Parametrium nachgiebig und zart. Linkes Parametrium vor allem im Parakolpium derb bis zur Beckenwand infiltriert.

III. Histologie: Sehr unreifes Karzinom. Plattenepithelkarzinom? Einbruch in Gefäße.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 5 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 18. E., L., 36 Jahre, J.Nr. 61/1633

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 4 Monaten gelblicher Ausfluß und Schmerzen wechselnder Stärke im Rücken und Unterbauch. Seit 3 Monaten unregelmäßige Blutungen in Abständen von 8 bis 10 Tagen.

2) M a n i p u l a t i o n e n:
   a) Hausarzt
   b) Gynäkologe
   c) Ambulanz
   d) Station
   e) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage am Tage der Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Anstelle der Portio ein pferdefußartiger Tumor.

2) T a s t b e f u n d: Tonnenartiges Riesen-Kollum mit flachen Tumormassen auf der Portio. Linkes Parametrium kinderarmdick, knotig, fest der Beckenwand anliegend und ganz kurz. Rechtes Parametrium kurz, jedoch an der Beckenwand frei.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Mehrmals kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: o.B.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 19. G., M., 37 Jahre, J.Nr. 61/1660

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit einigen Wochen Kontaktblutungen.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Krankenhaus: PE: Ca

c) Ambulanz

d) Station

e) PE und anschließende 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio aufgetrieben. Anstelle der Portio ein schweinsrüsselartiger hühnereigroßer, exophytischer Tumor.

2) T a s t b e f u n d: Tumor geht hinten auf Vagina über. Rechtes Parametrium 1 bis 2cm parazervikal infiltriert. Linkes Parametrium 2 mal fingerdick bis an die höheren Teile der Beckenwand reichend. Am Ileosacralgelenk ein fingerendgliedgroßer Knoten.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Infiltrationen in Lymphspalten (sehr maligne).

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: Blasenschleimhaut stark gerötet. Trigonum vorgewölbt. Sonst o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	8 Zellen	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	+

Fall 20. J., E., 51 Jahre, J.Nr. 61/1365

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit einem Jahr Kontaktblutungen. Seit 2 Monaten bohrende Schmerzen im Unterbauch. Gewichtsabnahme: 4kg/2 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe: Abrasio: Ca

b) Ambulanz

c) Station

d) Abrasio und anschließende 1. Radiumeinlage nach PE am 2. Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Links am MM kirschgroße Höhle, auf ihrem Grund weiße Beläge.

2) T a s t b e f u n d: Im MM ein Krater von Fingerendgliedtiefe. Kollum tonnenartig aufgetrieben. Adnexe frei. Linkes Parametrium erscheint im Anfangsteil verdickt. Linkes Lig. sacrouterinum gut bleistiftdick bis zur Beckenwand infiltriert. Rechtes Parametrium im Anfangsteil infiltriert. Rechtes Lig. sacrouterinum ebenfalls verdickt, aber nicht ganz bis zur Beckenwand.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio. Entzündung nicht beurteilbar.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: o.B.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	2 Zellen	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	+

Fall 21. K., L., 52 Jahre, J.Nr. 61/1695

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa 2 Monaten leichte Schmierblutung und Gewichtsabnahme. Seit etwa 6 Wochen starke Rückenschmerzen und Druck auf den Darm.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe: PE: Ca

b) Ambulanz

c) Station

d) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 3 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Flachulzeröse kleinknotige Tumoren von der hinteren MM-Lippe auf die hintere Scheide und nach rechts auf das seitliche Scheidengewölbe übergreifend.

2) T a s t b e f u n d: Kollum etwas tonnenartig aufgetrieben. Korpus fixiert. Rechtes Parametrium in hinteren Anteilen, insbesondere Lig. sacrouterinum mehrknotig bis fast zur Beckenwand infiltriert. Infiltrationen etwa daumendick. Linkes Parametrium parazervikal etwa 1 bis 2cm infiltriert, nicht bis zur Beckenwand reichend.

III. Histologie: Knapp mittelreifes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Portio mit starker Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	1 Zelle	1 Zelle	4 Zellen
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	-	-	-

Fall 22. O., A., 42 Jahre, J.Nr. 62/196

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Nach der letzten Periode vor 2 Monaten leichte Blutung, die von selbst wieder aufhörte. Dann erneute Blutung. Seit einiger Zeit kolikartige Schmerzen im Mittelbauch.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Ambulanz

c) Station

d) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 1 Tag nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio ein Krater, etwa 1cm tief. MM nach rechts ausgefranzt.

2) T a s t b e f u n d: Kollum tonnenartig aufgetrieben. Rechtes Parametrium fehlt praktisch und ist ganz kurz, fest bis zur Beckenwand hin knotig infiltriert. Linkes Parametrium etwa 1cm parazervikal infiltriert.

III. Histologie: Sehr unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: Linke Niere o.B., rechte Niere Funktionsverzögerung auf Grund eines Abflußhindernisses im Ureterenbereich mit sekundärer Hydronephrose.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 23. R., M., 47 Jahre, J.Nr. 62/92

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 7 Monaten Kontaktblutungen. Seit 5 Monaten starker Ausfluß, der oft eitrig gewesen sei. Vor 6 Wochen starke 3-wöchige Dauerblutung. Seit 5 Monaten starke Gewichtsabnahme.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Gynäkologe: PE

c) Ambulanz

d) Station

e) Abrasio und PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portioexophyt mit grünlich-schmierigen Rändern, von der hinteren MM-Lippe ausgehend und bei Berührung blutend.

2) T a s t b e f u n d: Kollum aufgetrieben. Hühnereigroßer Tumor, weich-derb, anscheinend auf das hintere Scheidengewölbe übergreifend. Beide Parametrien infiltriert. Rechts völlig aufgebraucht, fest der Beckenwand aufsitzend, etwa 2 mal fingerdick. Links etwas weniger, etwa fingerdick bis zur Beckenwand reichend.

III. Histologie: Unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit bindegewebiger Einkapslung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein sicherer Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: o.B.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	+	+

Fall 24. Sch., M., 66 Jahre, J.Nr. 61/1458

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Vor einem Monat einmalige Schmierblutung. In den letzten Tagen bräunlicher Ausfluß.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Gynäkologe: PE: Ca

c) Ambulanz

d) Station

e) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio zu einem Krater umgewandelt, etwa fingerkuppentief, schmutzig belegt.

2) T a s t b e f u n d: Rechtes Parametrium etwa 1cm parazervikal infiltriert, sonst zart. Linkes Parametrium sehr kurz, in seinen mittleren und oberen Anteilen fingerdick, sehr derb, bis zur hinteren Beckenwand infiltriert.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung. Gefäßeinbrüche?

IV. Röntgenbefund der Lunge: Kein Anhalt für Metastasen.

V. I.v.-Pyelogramm: o.B., wahrscheinlich Zustand nach durchgemachter Pyelonephritis.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 3 Stunden nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	17 Zellen	21 Zellen	7 Zellen
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	-	-	-

Fall 25. W., M., 47 Jahre, J.Nr. 61/1701

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit etwa 20 Jahren Ausfluß. Seit 8 Monaten Blutungsanomalien. Vor 2 Monaten Dauerblutung, dann leichtere Blutungen. Seit 3 Monaten Schmerzen im Unterleib, Kreuz und beiden Oberschenkeln. Gewichtsabnahme: 5kg/4 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Ambulanz

c) Station

d) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Vordere MM-Lippe stark aufgetrieben, so daß sich der blutende Exophyt nicht übersehen läßt.

2) T a s t b e f u n d: Vordere MM-Lippe groß, plump und tumorös aufgetrieben. Kollum tonnenartig verändert, kleinenteneigroß. Uterus sitzt diesem Kollum kappenartig auf. Rechtes Parametrium parazervikal etwa 1cm infiltriert. Beckenwand rechts frei. Linkes Parametrium verkürzt. Infiltrationen reichen 2 fingerdick bis fast an die Beckenwand.

III. Histologie: Mittelreifes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: Sichere Metastasen nicht abgrenzbar. Lymphangiosis carcinomatosa im rechten Unterfeld nicht ausgeschlossen.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: o.B.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	2 Zellen	4 Zellen	1 Zelle
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	-	-	-

D. Patientinnen mit Neoplasma colli IV.

Fall 26. G., J., 37 Jahre, J.Nr. 61/1251

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 3 Monaten krampfartige Schmerzen im linken Unterbauch und gelblicher Ausfluß. Starke Gewichtsabnahme.

2) M a n i p u l a t i o n e n:
   a) Ambulanz
   b) Station
   c) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 3 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Oberer Vaginalabschnitt stark infiltriert. Tumor hat auf die Vagina übergegriffen. Anstelle der Portio 5-markstückgroßer Krater. Aus dem Krater entleert sich gelb-rosafarbiges Sekret.

2) T a s t b e f u n d: 5-markstückgroßer Krater, etwa fingerendgliedtief, Beide Parametrien stark verkürzt, straff, fingerdick, bis zur Beckenwand stark infiltriert.

III. Histologie: Sehr unreifes Plattenepithelkarzinom der Portio mit Einbruch in Gefäße.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Chromozystoskopie: Trigonum etwas vorgewölbt, z.T. gerötet, z.T. papillomartige Veränderungen mit Zotten. Blauausscheidung: rechts 6' 20'' im Strahl, links noch nach 12' träge.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	2 Zellen	1 Zelle
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	-

Fall 27. K., M., 66 Jahre, J.Nr. 62/138

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 8 Monaten brauner Ausfluß. Vor 4 Monaten 1. Dauerblutung, je 8 Tage anhaltend. Gewichtsabnahme: 10kg/2 Monaten.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Hausarzt

b) Krankenhaus: PE?

c) Ambulanz

d) Station

e) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 3 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Scheide verengt sich konisch. Im Scheidengrund exophytisch wachsender Tumor, der stark blutet.

2) T a s t b e f u n d: Nach Phalangentiefe in der Scheide hühnereigroßer Krater mit weichen unebenen Rändern. Infiltrationen reichen zungenförmig vom vorderen Scheidengewölbe bis zum Introitus. Portio nicht zu tasten. Parakolpium beiderseits bis zur Beckenwand fest infiltriert, links mehr. Links auch die oberen Anteile des Parametriums von den gut 2-fingerdicken Infiltrationen mitergriffen.

III. Histologie: Sehr unreifes Plattenepithelkarzinom mit starker Infiltrationstendenz. Mäßige Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt.

VI. Zystoskopie: Der ganze Blasenboden ist von einem bullösen Ödem bedeckt. Fibrinauflagerungen. Verdacht auf Einbruch des Neoplasmas in die Blase.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

III. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	-	-
zweifelhaft	+	+	+
sicher negativ	-	-	-

E. Patientin mit Neoplasma vaginae.

Fall 28. M., M., 65 Jahre, J.Nr. 61/1663

I. Anamnese:

1) S y m p t o m e: Seit 2 Monaten Schmerzen im Unterbauch. Seit 2 Monaten starke Gewichtsabnahme.

2) M a n i p u l a t i o n e n:

a) Gynäkologe

b) Ambulanz

c) Station

d) PE mit anschließender 1. Radiumeinlage 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik.

II. Befund:

1) S p e k u l u m: Portio nicht einstellbar.

2) T a s t b e f u n d: Unmittelbar hinter Urethrawulst derber, druckschmerzhafter Tumor. Parakolpium beiderseits sehr derb und verkürzt, druckempfindlich. Adnexe nicht palpabel.

III. Histologie: Mittelreifes Plattenepithelkarzinom ohne wesentliche Entzündung.

IV. Röntgenbefund der Lunge: fehlt.

V. I.v.-Pyelogramm: fehlt. (präurämischer Zustand)

VI. Chromozystoskopie: Starke Balkenblase. Blasenboden streuselkuchenartig vorgewölbt, dicke Fibrinbeläge. Durchbruch im linken Anteil des Blasenbodens kraterartig. Ostien nicht sichtbar. Kein Blau nach 15'.

VII. Tumorzellsuche: Blutentnahme vor Narkosebeginn, während und etwa 1/2 Stunde nach der 1. Radiumeinlage.

VIII. Beurteilung:

Blutausstriche (jeweils 4 Präparate)

	v o r	w ä h r e n d	n a c h
positiv	-	3 Zellen	3 Zellen
zweifelhaft	-	-	-
sicher negativ	+	-	-

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit konnten von insgesamt 28 untersuchten Kollum- und Vaginal-Karzinomen in 11 Fällen (39%) Tumorzellen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis und die kleine Anzahl von Tumorzellen, die in den einzelnen Blutausstrichpräparaten gefunden wurden, mag dem nicht mit der Materie Vertrauten niedrig erscheinen. Es muß bei dieser geringen Zahl von nachgewiesenen Tumorzellen aber berücksichtigt werden, daß allen Untersuchungen jeweils höchstens 8ml peripheres Blut zu Grunde lag. Wird das arithmetische Mittel der Anzahl gefundener Tumorzellen auf die Menge des für diese Ausstrichpräparate benötigten Blutes berechnet, so zeigt das Ergebnis, daß auf 2ml peripheren Blutes 2 bis 3 Tumorzellen kommen. Dieses würde umgerechnet auf die Gesamtblutmenge (5 Liter) des menschlichen Körpers bedeuten,daß sich zur Zeit des Eingriffes etwa 5750 gelöste Tumorzellen im peripheren Blutstrom befinden. Da bei der Aufarbeitung der entnommenen Blutmenge sicherlich nicht alle Tumorzellen erfaßt wurden, muß damit gerechnet werden, daß wenigstens bis zu 10000 Tumorzellen in den peripheren Blutstrom gelangen. Wenn ferner berücksichtigt wird, daß das Blut vom Ort der Ablösung der Tumorzellen, dem weiblichen Genitale, bis zur Entnahmestelle, der V. cubitalis, die "Kapillarfilter" der Lunge und der Peripherie passieren muß, so dürfte die Anzahl der ausgeschwemmten Tumorzellen noch wesentlich höher liegen,da ja, wie bereits M. B. SCHMIDT (27) nachwies,in diesen "Filtern" ein erheblicher Teil von Tumorzellen hängen bleibt.Bei diesen Überlegungen fragt man sich, wie es überhaupt möglich ist, daß im peripheren Blut noch ein so hoher Prozentsatz (39%) von Tumorzellen nachweisbar ist.

Betrachtet man unter diesem Gesichtswinkel die Untersuchungen, so ist festzustellen, daß jegliche Manipulation an gynäkologischen Karzinomen die Möglichkeit der Entstehung von Fernmetastasen im vermehrten Maße in sich schließt. Eingriffe an Tumoren sollten daher nach Möglichkeit ganz unterbleiben, es sei denn, sie seien unvermeidbar.

Wenn auch die Vorbedingungen nicht gleich sind - andere Methoden, Blutentnahme mittels Katheter,vor allem die Beurteilung der Blutausstrichpräparate, unterschiedliche Manipulationen vor der Blutentnahme und unterschiedliche Wachstumsformen der Geschwülste - so zeigt doch ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher,daß sich meine Resultate mit diesen recht gut decken. So erhielt ROBERTS (24) bei 14 untersuchten Genitalkarzinomen 5 mal (35%) positive und DIDDLE (6) bei 13 insgesamt 8 (61%) positive Befunde. SOOST (33) fand bei 136 Genitalkarzinomen bei regionaler und peripherer Blutentnahme insgesamt 45 mal (33%) Tumorzellen; von 65 nur durch periphere Blutentnahme untersuchten Genitalkarzinomen zeigte sich 15 mal (23%) ein positives Ergebnis. Wenn sich auch die Untersuchungen der einzelnen Autoren in der Art und Weise der Durchführung unterscheiden, so scheint mir dennoch eine Vergleichsmöglichkeit und Wertung gegeben, da die Beurteilung aller von mir untersuchten Zellformen der jeweiligen Blutausstrichpräparate nach ein und demselben Gesichtspunkt erfolgte.Es kann somit nicht bezweifelt werden, daß während der Manipulationen die Zahl der Tumorzellen ansteigt.

Hieraus abgeleitet, könnte erwogen werden, ob nicht vor dem Eingriff tumorzelltötende Mittel gegeben werden sollten.Vor allem aber sollte die Forderung unterstützt werden, Probeexzisionen vor Beginn der Therapie bei bereits klinisch zu diagnostizierenden Kollum- und Vaginal-Karzinomen zu unterlassen.

Da das Kollum-Karzinom im wesentlichen über Lymphbahnen ins Parametrium eindringt, kann ungefähr abgeschätzt werden, welche Möglichkeiten die Geschwulst hat, durch Manipulationen in ihrem Ausbreitungsgebiet Tochtergeschwülste auf dem verschiedensten Wege abzusetzen. Es ist erstaunlich,daß trotz dieses hohen Prozentsatzes (39%) im peripheren Blut nachgewiesener Tumorzellen, so wenig Metastasen in der Lunge festgestellt wurden. Es drängt sich die Frage auf, ob das Blut eine tumorzelltötende Wirkung hat.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit etwa 100 Jahren wird immer wieder über den Nachweis von Tumorzellen aus dem Blut berichtet. Es gibt aber nur wenige Arbeiten,die sich allein mit den Genitaltumoren befassen. So war es interessant, einmal die Fragestellung der Tumorzellaussaat v o r, w ä h r e n d und n a c h Manipulationen am Tumor des weiblichen Genitale, speziell des Kollum- und Vaginal-Karzinoms, zu beantworten. Es wurde das Blut von 28 Patientinnen, bei denen histologisch ein Karzinom gesichert ist, auf Tumorzellen untersucht. Das Blut entstammt in allen Fällen der V. cubitalis. Bei den Patientinnen lag 27 mal ein primäres Kollum-Karzinom verschiedener Stadien und einmal ein primäres Vaginal-Karzinom vor. Bei den Blutproben der 27 Patientinnen mit Kollum-Karzinomen konnten in den Proben v o r 5 mal Tumorzellen und 2 mal höchst verdächtige Zellen, in den Proben w ä h r e n d 10 mal Tumorzellen und 2 mal höchst verdächtige Zellen und in den Proben n a c h 6 mal Tumorzellen und einmal höchst verdächtige Zellen gefunden werden. Ein vermehrtes Vorhandensein von Tumorzellen in den Proben, die während der Manipulation entnommen wurden, war deutlich festzustellen. Ebenso ließ sich eine Abhängigkeit von dem Stadium der Erkrankung und dem Reifegrad des Karzinoms aufzeigen. Zur Identifizierung der Tumorzellen im Blutausstrich dienten jeweils vergleichsweise angefertigte Vaginalabstriche und feingewebliche Schnitte. Es wird versucht, an Hand der gefundenen Zellen einen ungefähren Überblick über die Anzahl von Tumorzellen im Gesamtblut zu gewinnen. Die sich aus den Untersuchungen ergebenen Probleme und Konsequenzen für Klinik und Therapie werden diskutiert.

LITERATUR-VERZEICHNIS

(1) ASHWORTH, T. R.; Austr. Med. J. 14, 146 (1869)
(2) BRODERS, zitiert bei ENGELL. H. C. l. c. (8;9)
(3) BROWN, C. E. et al,; Surg., Gynec. & Obst. 66, 611 (1938)
(4) CHONE, B. et al.; Strahlentherapie 115, 404 (1961)
(5) ders. l. c. (4) p. 409
(6) DIDDLE, A. et al.; Amer. J. Obst. & Gynec. 78, 582 (1959)
(7) ders. l. c. (6) p. 584
(8) ENGELL, H. C.; Acta chir. scand. 201 (1955)
(9) ders. l. c. (8); Ann. Surg. 149, 457 (1959)
(10) FAWCETT, H. D. W. et al.; Sience 11, 34 (1950)
(11) FISHER, E. et al.; Surg., Gynec. & Obst. 100, 102 (1955)
(12) GOLDMANN, E.; Beitr. klin. Chir. 18, 595 (1897)
(13) JONESCU, P.; Krebsforsch. 33, 264 (1931)
(14) MALMGREN, R. et al.; J. nat. Cancer Inst. 20, (6) 1203 (1955)
(15) MARCUS, H.; Krebsforsch. 16, 217 (1919)
(16) ders. l. c. (15) p. 223
(17) MOORE, G. E. et al.; Unio internationalis contra cancerum acta XVI (2) 405 (1960)
(18) PAPANICOLAOU, G. N.; Acta Union Internationale contre le Cancer Volume XIV - No. 4, 1958
(19) PECKHOLZ, J. et al.; Dtsch. med. Wochenschr. 83, 1486 (1958)
(20) ders. l. c. (19) p. 1487
(21) POOL, E. H. et al.; Amer. J. Cancer 21, 99 (1934)
(22) PRUITT, J. C. et al.; New Engl. J. Med. 259 (24), 1161 (1958)
(23) QUENSEL, U.; Upsala läbaref. förh. 26, 1 (1921)
(24) ROBERTS, S. S. et al.; Surg. Forum 8, 146 (1958)
(25) SANDBERG, A. A. et al.; J. nat. Cancer Inst. 19 (1), 1 (1957)
(26) SCHLEIP, K.; Zschr. klin. Med. 59, 261 (1906)
(27) SCHMIDT, M. B.; Jena 1903, Gustav-Fischer-Verlag
(28) ders. l. c. (27) p. 53

(29) SEAL, S. H.; Cancer 9, 866 (1956)
(30) ders. l. c. (29); Cancer 12, 590 (1959)
(31) SOOST, H. J.; Dtsch. med. Wochenschr. 85, 893 (1960)
(32) ders. l. c. (31) et al.; Krebsarzt 15, 273 (1960)
(33) ders. l. c. (31); Zschr. Geburtsh. & Frauenheilk. 21, 1 (1961)
(34) ders. l. c. (33) p. 2
(35) ders. l. c. (33) p. 5
(36) STERNBERG, C.; Wien. klin. Wochenschr. 42, 1621 (1929)
(37) VIRCHOW, R.; Berlin 1863
(38) WELTERMANN, U.; Dissertation, Tübingen 1963
Nachweis von Tumorzellen im Blut.
(39) WHANG, J.; Krebsforsch. 62, 397 (1958)
(40) ZAHN, F. W.; Virchows Arch. path. Anat. 117, 1 (1889)

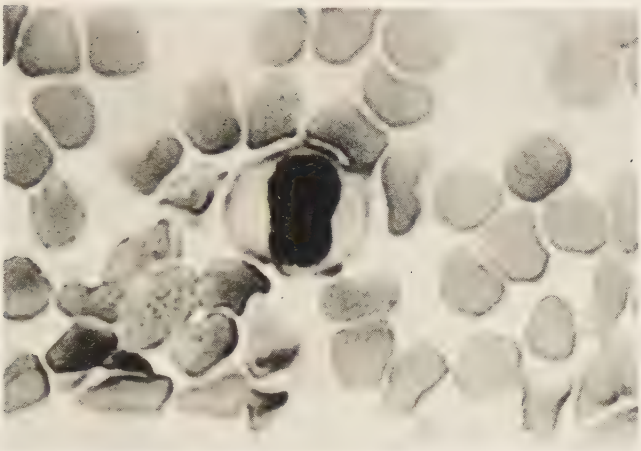

Abb. 1: Tumorzelle im peripheren Blut. Nachgewiesen in einem Blutausstrichpräparat des Falles 24.

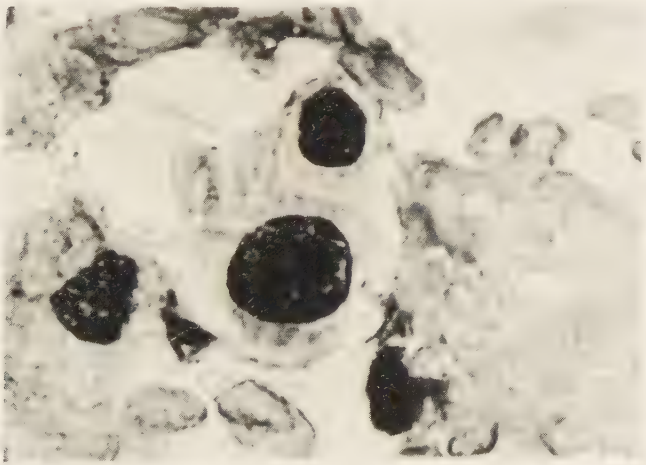

Abb. 2: Vergleich zu Abb. 1. Tumorzelle eines Tumor-Abstriches aus der Vagina derselben Patientin. (Beide Aufnahmen mit Zeiss Photomikroskop. Abbildungsmaßstab auf dem Filmmaterial 315 : 1; 5-fach lineare Nachvergrößerung.)

L E B E N S L A U F

Am 11. Februar 1936 wurde ich als Sohn des Sparkassenrendanten Johannes Ewers und seiner Ehefrau Maria, geb. Laux, in Paderborn geboren. Kurz vor Kriegsende kam mein Vater bei einem Bombenangriff ums Leben. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule wechselte ich zur höheren Schule und legte am 12. März 1957 im mathem. naturw. Zweig des neusprachl. Gymnasiums zu Paderborn die Reifeprüfung ab. Mit dem SS 1957 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Bonn. Dort bestand ich im Herbst 1959 meine ärztliche Vorprüfung. Nach einem klinischen Semester in Bonn und zwei weiteren in München schloß ich mein klinisches Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen am 14. Dezember 1962 mit der ärztlichen Prüfung ab.

Gesamtherstellung: Paul Jllg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart, Olgastraße 66